

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 3월 3일 (03.03.2022)



(10) 국제공개번호
WO 2022/045673 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A23L 33/10 (2016.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2021/011049

(22) 국제출원일:

2021년 8월 19일 (19.08.2021)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2020-0106068 2020년 8월 24일 (24.08.2020) KR

(71) 출원인: 가톨릭대학교 산학협력단 (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 06591 서울시 서초구 반포대로 222, Seoul (KR).

(72) 발명자: 장기욱 (CHANG, Ki Yuk); 06291 서울시 강남구 삼성로151, 6동 601호, Seoul (KR). 임성민 (LIM, Sung Min); 06269 서울시 강남구 남부순환로363길 30, 104동 1104호, Seoul (KR). 김찬우 (KIM, Chan Woo); 16228 경기도 수원시 영통구 광교로 286, 8001동 903호, Gyeonggi-do (KR). 김은민 (KIM, Eun Min); 12124 경기도 남양주시 퇴계원면 도제원로 22, 105동 808호, Gyeonggi-do (KR). 박은혜 (PARK, Eun Hye); 17090 경기도 용인시 처인구 지삼로590번길 9, 201동 1004호, Gyeonggi-do (KR). 황병희 (HWANG, Byung Hee); 06200 서울시 강남구 선릉로72길 48, 501호, Seoul (KR).

성은화 (SEONG, Eun Hwa); 17308 경기도 이천시 경충대로3041번길 17, Gyeonggi-do (KR).

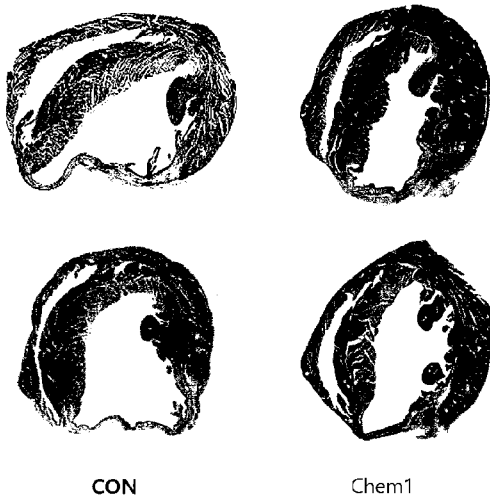
(74) 대리인: 위병갑 (WIE, Byoung Gap); 06141 서울시 강남구 테헤란로33길7, 대영빌딩 7층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING NOVEL COMPOUND AS ACTIVE INGREDIENT FOR PREVENTION OR TREATMENT OF CARDIAC FAILURE FOLLOWING MYOCARDIAL INFARCTION AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: 신규한 화합물을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전 예방 또는 치료용 조성물 및 이의 용도



(57) Abstract: The present invention relates to a composition comprising a novel compound as an active ingredient for prevention or treatment of cardiac failure following myocardial infarction. The compound, represented by chemical formula 1, of the present invention was found to reduce an infarct site of myocardial infarction when applied to a mouse model in which cardiac failure has been induced following myocardial infarction. In addition, the active material of the present invention was identified to regulate expression of TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1, and IL-10, which are cytokines associated with cardiac function improvement and myocardial infarction. In addition, the material was identified to regulate the immune cell Treg and thus to have an effect on cardiac failure following myocardial infarction.

(57) 요약서: 본 발명은, 신규한 화합물을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물을 심근경색 후 심부전이 유도된 마우스 모델에 처리하여, 심근경색의 경색부위가 축소되는 것을 확인하였다. 또한, 본 발명의 유효물질은 심기능 개선 및 심근경색과 관련된 사이토카인인, TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1 및 IL-10의 발현을 조절함을 확인하였다. 또한, 면역세포인 Treg가 조절되는 것을 확인하였는 바, 심근경색 후 심부전에 효과가 있는 것을 확인하였다.

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 신규한 화합물을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전 예방 또는 치료용 조성물 및 이의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은, 신규한 화합물을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전 예방 또는 치료용 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 심근경색(myocardial infarction)은 4, 50대 성인 돌연사의 원인 1위를 차지하는 치명적인 질환으로서 날로 증가하는 추세이다. 허혈성 심장질환 중에서도 안정성 협심증과는 병태생리가 다르고 임상적 예후도 다르다. 안정성 협심증의 경우 반복적이며 특징적인 흉통으로 또는 통상적인 운동부하검사로 병을 예측 진단하고 치료할 수 있으나, 심근경색의 경우에는 소위 취약성 경화반(vulnerable plaque)이 갑자기 파열되어 관상동맥의 혈전성 폐색으로 임상 증상이 발현되는 경우이다. 따라서 심근경색은 통상적인 진단방법이나 혈청지질이나 현재까지 알려진 바이오마커 변화로는 예측이 불가능하다. 이러한 취약성 경화반을 찾을 수 있는 방법은 현재로서는 혈관 내 심초음파 방법을 이용하는 등 침습적 방법뿐이다. 따라서, 발병 전에 이러한 변화를 예측할 수 있는 바이오마커가 없기 때문에 조기 진단이 매우 어려운 질환이라고 할 수 있다.
- [3] 심근경색은 심장의 관상동맥 혈관내강이 콜레스테롤과 임파구의 괴사덩어리인 동맥경화반의 축적과 성장으로, 병변이 성장하면서 혈관내강이 좁아져 생기는 관상동맥질환(협심증 등)으로부터 유래되나, 병변의 섬유성막(fibrous cap)이 매우 불안정하여 쉽게 병변의 파열(rupture)이 일어나고 혈전의 형성이 일어나 혈관의 내강이 완전히 막히는 현상(thrombosis)으로 인하여 생긴다. 일단 심근경색이 발생하면 그 혈관의 하위지점에 있는 근육들은 산소와 영양이 공급되지 않아 심장근육의 괴사가 일어난다. 따라서, 심근경색은 죽상경화로 시작되어 장기적으로 진행 발병하나, 병변이 안정적으로 형성되어 섬유성막이 쉽게 파열되지 않는 협심증(angina pectoris)과 달리, 병변의 형성과 파열이 매우 쉽게 진행되는 취약성 동맥경화반(vulnerable plaque)의 형성이라는 점에서 협심증과 차이가 있다.
- [4] 심근 경색 후의 사망은 경색 발생 수 시간 이내에 가장 많이 일어나는데, 1시간 이내에 약 50%의 환자가 사망하고, 24시간 이내에 약 80%의 환자가 사망하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 심근경색의 치료가 빨리 시작될수록 심근 경색에 의한 환자의 사망률을 줄일 수 있다.
- [5] 또한, 심근경색증 발생 후 재발을 예방함으로써 심근경색증 후 장기 사망률과 이환율을 줄일 수 있다. 심근경색의 재발을 예방하는 약물로는 아스피린, 베타차단제, ACE 저해제, 항혈전제 등이 알려져 있다. 그러나 아스피린의 경우

알려지, 내성 등의 문제점이 있으며, 항혈전제의 경우에는 출현 위험성이 증가하는 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명의 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명의 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명의 또 다른 목적은 약학적으로 유효한 양의 상기의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 심근경색 후 심부전의 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [10] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [11] 또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 상기의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 심근경색 후 심부전의 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [12] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물을 심근경색 후 심부전이 유도된 마우스 모델에 처리하여, 심근경색의 경색부위가 축소되는 것을 확인하였다. 또한, 본 발명의 유효물질은 심기능 개선 및 심근경색과 관련된 사이토카인인, TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1 및 IL-10의 발현을 조절함을 확인하였다. 또한, 면역세포인 Treg가 조절되는 것을 확인하였는 바, 심근경색 후 심부전에 효과가 있는 것을 확인하여, 관련 산업에 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [13] 도 1은 본 발명의 동물실험 계획을 구체적으로 모식화한 것이다.
- [14] 도 2a는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 경색부위의 크기를 육안으로 확인한 도이다.
- [15] 도 2b는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 경색부위의 크기를 정량화한 것이다.
- [16] 도 3은 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 심장 절편의 두께가 회복된 것을 확인한 도이다.

- [17] 도 4는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 마우스의 심장조직의 두께 변화를 초음파로 관찰한 도이다.
- [18] 도 5a는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 마우스의 심전도 변화인 방출분율(Ejection fraction, EF)을 그래프로 나타낸 도이다.
- [19] 도 5b는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 마우스의 심전도 변화인 분획단축(fractional shortening, FS)을 그래프로 나타낸 도이다.
- [20] 도 5c는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 마우스의 심전도 변화인 수축기 부피(systolic volume, ESV)를 그래프로 나타낸 도이다.
- [21] 도 6은 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 마우스의 심장조직의 변화를 초음파로 관찰한 도이다.
- [22] 도 7a은 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 CD68 및 iNOS의 변화를 면역형광염색으로 확인한 도이다.
- [23] 도 7b은 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 CD68 및 iNOS의 면역형광을 수치화하여 나타낸 도이다.
- [24] 도 8a은 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 CD206 및 iNOS의 변화를 면역형광염색으로 확인한 도이다.
- [25] 도 8b은 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 CD206 및 iNOS의 면역형광을 수치화하여 나타낸 도이다.
- [26] 도 9a는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 CD4 및 Foxp3의 변화를 면역형광염색으로 확인한 도이다.
- [27] 도 9b는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 CD4 및 Foxp3의 면역형광을 수치화하여 나타낸 도이다.
- [28] 도 10a는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 사이토카인(TNF- α)의 변화를 그래프로 나타낸 도이다.
- [29] 도 10b는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 사이토카인(IL-1 β)의 변화를 그래프로 나타낸 도이다.
- [30] 도 10c는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 사이토카인(TGF β 1)의 변화를 그래프로 나타낸 도이다.
- [31] 도 10d는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 사이토카인(IL-10)의 변화를 그래프로 나타낸 도이다.
- [32] 도 11a는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 사이토카인인 IL-10의 발현차이를 확인한 도이다.
- [33] 도 11b는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, 발현되는 사이토카인인 IL-17의 발현차이를 확인한 도이다.
- [34] 도 12a는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때 비장(spleen)에서 변화되는 세포군을 유세포분석으로 확인한 도이다.
- [35] 도 12b는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때 비장(spleen)에서 변화되는 세포군을 정량화한 도이다.

[36] 도 12c는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때 종격림프절(mediastinal lymph node)에서 변화되는 세포군을 유세포분석으로 확인한 도이다.

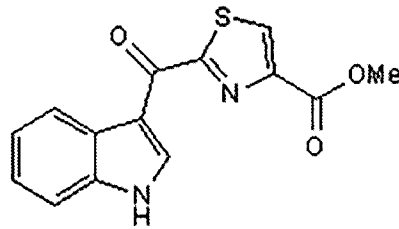
[37] 도 12d는 본 발명의 화합물을 처리하였을 때 종격림프절(mediastinal lymph node)에서 변화되는 세포군을 정량화한 도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[38] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[39] [화학식 1]

[40]



[41] 본 발명의 약학 조성물에는 유효성분 이외에 보조제(adjutant)를 추가로 포함할 수 있다. 상기 보조제는 당해 기술분야에 알려진 것이라면 어느 것이나 제한 없이 사용할 수 있으나, 예를 들어 프로인트(Freund)의 완전 보조제 또는 불완전 보조제를 더 포함하여 그 효과를 증가시킬 수 있다.

[42] 본 발명에 따른 약학 조성물은 유효성분을 약학적으로 허용된 담체에 혼입시킨 형태로 제조될 수 있다. 여기서, 약학적으로 허용된 담체는 제약 분야에서 통상 사용되는 담체, 부형제 및 희석제를 포함한다. 본 발명의 약학 조성물에 이용할 수 있는 약학적으로 허용된 담체는 이들로 제한되는 것은 아니지만, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[43] 본 발명의 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[44] 제제화할 경우에는 통상 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 그러한 고형 제제는 유효성분에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘 카르보네이트, 수크로스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한,

단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 일반적으로 사용되는 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수용성용제, 현탁제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

- [45] 본 발명에 따른 약학 조성물은 개체에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식이 예상될 수 있는데, 예를 들면 경구, 정맥, 근육, 피하, 복강내 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [46] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여량은 개체의 연령, 체중, 성별, 신체 상태 등을 고려하여 선택된다. 상기 약학 조성물 중 포함되는 유효성분의 농도는 대상에 따라 다양하게 선택할 수 있음은 자명하며, 바람직하게는 약학 조성물에 0.01 ~ 5,000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 포함되는 것이다. 그 농도가 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 미만일 경우에는 약학 활성이 나타나지 않을 수 있고, 5,000 $\mu\text{g/ml}$ 를 초과할 경우에는 인체에 독성을 나타낼 수 있다.
- [47] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 심근경색 후 심부전은 심근경색 후에 발병하는 심부전일 수 있다.
- [48] 본 발명의 '심부전'은 각종 심장질환으로 인해 심장의 고유 기능이 약화되어 전신에 충분한 혈류를 보내지 못하는 상태를 말하여, 좌심장의 기능 감소에 의해 체순환이 감소하면서, 피로감, 쇠약감 및 호흡곤란이나, 우심장의 기능 감소에 의한 전신 부종 등이 동반되는 상태를 뜻하고, 관상 동맥 질환, 심장근육의 손상으로 심벽약화(얇아짐), 심장 판막의 기능이상, 고혈압 및 불규칙적인 심장 박동이 원인으로 발병하게 되는 질환이다.
- [49] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염은, CD68, TNF- α 및 IL-1 β 의 생성을 억제하는 것일 수 있다.
- [50] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염은, CD206, TGF- β 1 및 IL-10의 발현을 증가시키는 것일 수 있다.
- [51] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염은, Foxp3+Treg 및 Treg를 조절하는 것일 수 있다.
- [52] 상기 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 유사한 것 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉에 사용되는 것이며 합리적인 장점/단점 비에 비례하는 이들 염을 의미한다. 예를 들어, S. M. Berge et al.는, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 상세하게 약제학적으로 허용가능한 염을 설명하고 있으며, 참조로서 여기 통합되어 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당한

무기 및 유기산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 무독성 산부가염의 예들은, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나, 또는 이온 교환과 같은 당해 기술분야에서 사용된 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로 펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레르에이트 염, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

- [53] 적당한 염기로부터 유도된 염은, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{14} \text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 게다가 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당할 때, 무독성 암모늄, 4기 암모늄, 및 할라이드, 히드록시드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 상대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.
- [54] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [55] 본 발명의 식품 조성물은 본 발명의 유효성분을 함유하는 것 외에 통상의 식품 조성물과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [56] 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 향미제는 천연 향미제 (타우마틴), 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 상기 약학적 조성물과 동일한 방식으로 제제화되어 기능성 식품으로

이용하거나, 각종 식품에 첨가할 수 있다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 음료류, 육류, 초코렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제 및 건강보조식품류 등이 있다.

- [57] 또한 상기 식품 조성물은 유효성분 외에 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.
- [58] 본 발명의 기능성 식품 조성물은 심근경색 후 심부전의 예방 또는 개선 목적으로, 정제, 캡셀, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공될 수 있다. 본 발명에서 '건강기능성 식품 조성물'이라 함은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 말하며, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 목적으로 섭취하는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 식품 첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다. 상기 '식품 첨가물 공전'에 기재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼슘, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물; 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물; L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료 제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류 등을 들 수 있다. 예를 들어, 정제 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분을 부형제, 결합제, 붕해제 및 다른 첨가제와 혼합한 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축 성형할 수 있다. 또한 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수도 있다. 캡셀 형태의 건강기능식품 중 경질 캡셀제는 통상의 경질 캡셀에 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질 캡셀제는 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 젤라틴과 같은 캡셀기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캡셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다. 환 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분과 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 제피제로 제피할 수 있으며, 또는 전분, 탈크와 같은 물질로 표면을 코팅할 수도 있다. 과립 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분의 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 입상으로

제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.

[59] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 투여하는 단계; 및

[60] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 투여한 후 심근경색 부위의 축소 및 심근경색 후 심부전 관련 인자를 조절하는 방법을 제공한다.

[61] 본 발명의 일실시에에 따르면, 상기 심근경색 관련 인자는, CD68, CD206, TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1, IL-10인 것일 수 있다.

[62] 본 발명의 일실시에에 따르면, 상기 심근경색 관련 인자를 조절하는 것은, CD68, TNF- α 및 IL-1 β 의 발현을 억제하는 것일 수 있다.

[63] 본 발명의 일실시에에 따르면, 상기 심근경색 관련 인자를 조절하는 것은, CD206, TGF- β 1 및 IL-10의 발현을 증가시키는 것일 수 있다.

[64] 본 발명의 일실시에에 따르면, 상기 심근경색 관련 인자를 조절하는 것은, Foxp3+Treg 및 Treg를 조절하는 것을 더 포함하는 것일 수 있다.

[65] 또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 상기의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 심근경색 후 심부전의 치료 방법을 제공한다.

[66] 본 발명의 치료 방법은 상기 약학적 조성물을 치료적 유효량으로 개체에 투여하는 것을 포함한다. 특정 개체에 대한 구체적인 치료적 유효량은 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 경우에 따라 다른 제제가 사용되는지의 여부를 비롯한 구체적 조성물, 개체의 연령, 체중, 일반건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료기간, 구체적 조성물과 함께 사용되거나 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자와 의약 분야에 잘 알려진 유사 인자에 따라 다르게 적용하는 것이 바람직하다. 일일 투여량은 본 발명의 약학조성물의 양을 기준으로 0.0001 내지 100 mg/kg이고, 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg이며, 하루 1 ~ 6 회 투여될 수 있다. 다만, 각 유효성분의 복용량 또는 투여량이 각 유효성분의 함량을 지나치게 높게 포함하여 부작용을 초래하지 않을 정도이어야 함은 당업자에게 자명하다. 따라서 본 발명의 목적에 적합한 조성물의 유효량은 전술한 사항을 고려하여 결정하는 것이 바람직하다.

[67] 상기 개체는 임의의 포유동물에 적용가능하며, 상기 포유동물은 인간 및 영장류뿐만 아니라, 소, 돼지, 양, 말, 개 및 고양이 등의 가축을 포함한다.

[68] 본 발명의 약학적 조성물은, 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[69] 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게

있어서 자명할 것이다.

[70] <실시예 1> 심근경색모델 및 약물의 처리

[71] 본 발명의 심근경색에 대한 화학식 1(Chem 1)의 화합물의 효과를 확인하기 위하여, 7 내지 8주령의 20 내지 22 g의 수컷 C57BL 마우스에 심근경색을 유도하였다. 구체적으로, 마우스를 마취시키고, 삽관하여 기계식 동물 송풍기(Harvard Apparatus, USA)를 장착한 후, 8-0 실크를 사용하여 좌측 전방 하강 동맥의 근위 부분에 결찰하여, 심근경색을 유도하였다. 심근경색이 유도된 마우스에, 화학식 1(Chem 1)의 화합물(Sigma-Aldrich, St Louis, MO, 미국)을 100mM의 농도로 DMSO에 용해시켜 스탁을 제조하였으며, 투여 전 추가로 PBS에 희석하여 사용하였다. 심근경색이 유도된 후 1일 쯤에, 상기의 스탁을 복강 투여하고, 대조군으로 비히클을 투여하였으며, 7일간 무작위로 복강내 주사하였다. 심근경색 유도 수술 후 5일 또는 28일에 마우스를 인도적으로 희생하였다(도 1). 동물 실험은 가톨릭 대학교의 기관 동물 관리 및 사용위원회의 승인 후 시행하였다.

[72] <실시예 2> 조직학적 검사

[73] 상기 실시예 1에서 희생된 마우스의 심장을 절제하여, 4% 포름알데히드로 고정시키고 파라핀에 포매시켰다. 포매된 심장 조직은 마이크로톰(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, 미국)을 이용하여 5 μ m의 두께로 섹션하였다. 경색 크기의 정량 분석을 위해 Masson trichrome으로 연속 절편을 염색하였다. 경색의 크기는 총 경색의 둘레를 총 LV의 둘레 시간(100)으로 나눈 것으로 계산하였다. 전체 경색 영역을 시각화하기 위하여, 절제된 심장 조직을 4 구역으로 섹션하였으며, 섹션된 심장조직을 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드와 함께 37°C에서 20분 동안 배양하였다.

[74] 그 결과, 도 2a 및 도 2b에 나타낸 바와 같이, 화학식 1(Chem 1)의 화합물을 처리한 마우스는 대조군과 비교하여, 심근경색 부위가 작아진 것을 확인하였다.

[75] 또한, 심근경색 후 심부전이 유도된 마우스에서는 심장 조직의 심벽이 얇아졌으나, 화학식 1(Chem 1)의 화합물을 처리한 마우스에서는, 심장조직의 심벽이 대조군과 비교하여 유의적으로 두꺼워진 것을 확인하였다(도 3).

[76] <실시예 3> 심전도 검사 및 초음파 검사

[77] 심전도 검사는 심근경색이 유도된 후 28일째에 Affinity 50 이미징 시스템(Philips, Amsterdam, 네덜란드)으로 측정되었다. O₂:NO₂ (3:7) 혼합물에서, 이소플루란(2.5%)로 마우스를 마취시키고, 유도근의 수준에서, 단축뷰 상의 M-mode 상의 추적을 통하여, 방출분율(Ejection fraction, EF), 분획단축(fractional shortening, FS), 수축기 부피(systolic volume, ESV)를 측정하였다.

[78] 그 결과 도 4, 도 5a, 도 5b, 도 5c 및 도 6에 나타낸 바와 같이, 화학식 1(Chem 1)을 처리한 마우스에서, 대조군과 비교하여 EF 및 FS가 증가한 것을 확인하여, 심장의 수축기 기능이 개선된 것을 확인하였다.

[79] <실시예 4> 면역형광 염색

- [80] 상기 실시예 2에서 파라핀에 포매된 심장 조직을, 파라핀을 제거하고 재수화시켰다. 재수화된 절편은 항원 회수 버퍼(Abcam, Cambridge, UK; catalogue number: ab93684)를 이용하여 95°C에서 10분간 언마스킹 하였다. 그 후 심장조직을 CD4, Foxp 3, CD68, CD206 및 iNOS 또는 만노스 수용체 항체와 함께 염색하여, 4°C에서 18 시간동안 반응시켰다. 반응 이후 RT에서 1시간 동안 2차항체와 반응시켰다. 핵은 DAPI 용약으로 염색하였으며, 염색된 슬라이드를 DAKO 형광 장착 매체로 형광을 표지하였다. 형광 표지 후 형광 현미경(LSM 510 Meta; Zeiss, Oberkochen, 독일)을 사용하여 형광을 가시화하고 ZEN 2012 소프트웨어(Zeiss)를 사용하여 이미지화 하였다.
- [81] 그 결과 도 7a, 도 7b, 도 8a 및 도 8b에 나타낸 바와 같이, 화학식 1(Chem 1)의 화합물을 처리한 마우스에서는 CD68 및 iNOS의 형광은 대조군과 비교하여 유의적으로 감소하였으며, CD206 및 iNOS의 형광은 대조군과 비교하여 유의적으로 증가한 것을 확인하였고, 만노스 수용체의 형광 발현은 증가한 것을 확인하였다.
- [82] 또한, Foxp3+Treg+CD4의 형광 발현이 대조군과 비교하여 증가한 것을 확인하였다(도 9a 및 도 9b).
- [83] <실시예 5> 정량적 실시간 역전사 PCR
- [84] RNA는 Trizol 시약을 이용하여 제조사의 프로토콜에 따라 추출하였다. 총 RNA 농도 및 순도는 Thermo Nanodrop 2000 (Thermo Fisher)을 이용하여 측정하였다. 총 RNA는 500 ng의 총 RNA에서, cDNA 합성 키트(Roche, Basel, Switzerland)를 사용하여 역전사 하였다. 정량적 실시간 역전사 PCR(RT-qPCR)은 CFX96 Real-Time PCR 검출 시스템(Bio-Rad Laboratories)을 사용하여 STBR Green(Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA)으로 수행하였으며, Gapdh의 발현으로, 발현을 정규화 하였다.
- [85] 류린 조직에 대하여 하기 표 1의 프라이머 서열을 사용하였으며, 2-ddCt 방법을 사용하여 정규화 하였다.

[86] [표1]

타겟	프라이머(5'-3')
Cyp11a1	F: TAACCATGACCGGGAAGTGTG
	R: CTCCGATGCACTTTCGCTTG
TNF- α	F: CACAGAAAGCATGATCCGCGACGT
	R: TGAGAGGGAGGCCATTTGGGA'
IL-1 β	F: GAGTGTGGATCCCAAGCAAT
	R: ACGGATTCCATGGTGAAGTC
IL-10	F: GCTCTTACTGACTGGCATGAG
	R: CGCAGCTCTAGGAGCATGTG
TGF- β 1	F: TGACGTCACCTGGAGTTGTACG
	R: GGTTTCATGTCATGGATGGTGC
Gapdh	F: AGAACATCATCCCTGCATCC
	R: CACATTGGGGGTAGGAACAC

[87] 그 결과 도 10a 내지 도 10d에 나타낸 바와 같이, 대조군과 비교하여, 심근경색이 유도된 마우스에서 화학식 1(Chem 1)의 화합물을 처리하였을 때 TNF- α (도 10a) 및 IL-1 β (도 10b)의 생성이 억제되고, TGF- β 1(도 10c) 및 IL-10(도 10d)의 발현은 증가한 것을 확인하였다.

[88] <실시예 6> 사이토카인 정량

[89] 사이토카인 생성을 측정하기 위하여, 비장으로부터 분리된 단일 세포 현탁액을 10% FBS 및 1% 항생제가 보충된 RPMI1640에서 1×10^6 세포/ml의 농도로 배양하고, 50 ng/ml 농도의 PMA(Sigma) 및 1 μ M의 이오노마이신을 첨가하여 24시간 동안 5%의 CO₂, 37°C에서 배양 및 자극하였다. 24시간 후 비장 세포 배양액의 상층액을 수집하고, IL-10 및 IL-17은 ELISA 키트(R&D systems, Minneapolis, MN, 미국)를 이용하여 제조사의 프로토콜에 따라 사이토카인의 양을 측정하였다.

[90] 그 결과 도 11a 및 도 11b에 나타낸 바와 같이, 대조군과 비교하여, 화합물 1(Chem 1)을 처리한 군에서는 IL-10의 발현은 증가하였지만(도 11a), IL-17의 발현은 감소한 것(도 11b)을 확인하였다.

[91] <실시예 7> 유세포분석

[92] 심근경색이 유도된 마우스의 비장 및 종격동 림프절을 수득하고, 단일세포의 제조를 위해 70 μ m 세포스트레이너로 조직을 절단하였다. 세포 표면 마커를 BioLegend's의 프로토콜에 따라서, Treg 세포분석을 위해 PerCp-CY5.5 anti-CD4 및 APC-anti-CD25로 염색하였다. 세포 내 염색을 위해, 제조사의 프로토콜에

따라 세포를 FOXP3으로 고정/펄 버퍼 세트(Biolegend)로 고정 및 투과시킨 후, PE-접합된 항체(Invitrogen)와 함께 배양 하였다. 배양된 항체는 FolwJo 소프트웨어(TreeStar, Inc, San Carlos, 중국)를 사용하여 FACSCanto II(BD Biosciences, 미국)에서 유세포 분석 하였다.

[93] 그 결과 도 12a 내지 도 12d에 나타낸 바와 같이, 화학식 1(Chem 1)의 화합물을 처리한 마우스의 비장(도 12a 및 도 12b) 및 종격동 림프절(도 12c 및 도 12d)에서는, Foxp3+Treg 및 Treg의 수를 유의미하게 증가시키는 것을 확인하였다.

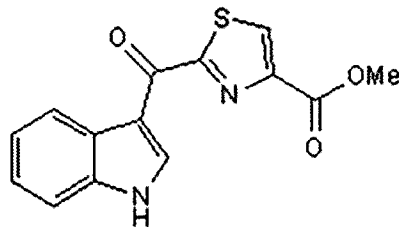
[94] <실시예 8> 통계학적 분석

[95] 모든 데이터는 SD로서, $\pm$ 로 편차와 함께 기재하였으며, 그룹간의 비교는 unpaired Student's t test를 이용하여 분석하였다. GraphPad Prism 7 소프트웨어를 사용하여, 통계분석을 하였으며, 0.05 미만의 P값을 가지면 유의한 것으로 간주하였다.

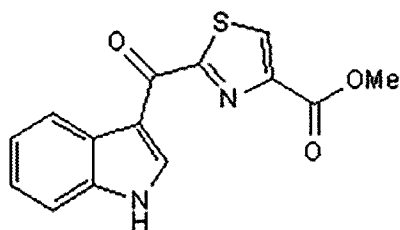
[96] 따라서 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물을 심근경색 후 심부전이 유도된 마우스 모델에 처리하여, 심근경색의 경색부위가 축소되는 것을 확인하였다. 또한, 본 발명의 유효물질은 심기능 개선 및 심근경색과 관련된 사이토카인인, TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1 및 IL-10의 발현을 조절함을 확인하였다. 또한, 면역세포인 Treg가 조절되는 것을 확인하였는 바, 심근경색 후 심부전에 효과가 있는 것을 확인하였다.

청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 치료용 조성물
[화학식 1]

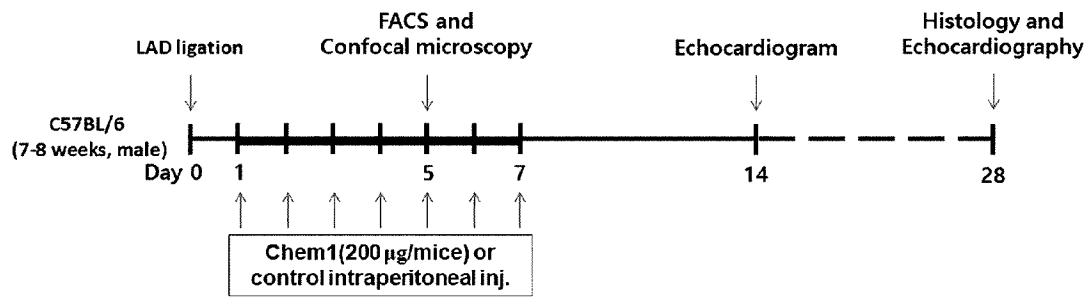


- [청구항 2] 제 1항에 있어서,
상기 심근경색 후 심부전은, 심근경색 후에 발병하는 심부전인 것을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서,
상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염은, CD68, TNF- α 및 IL-1 β 의 생성을 억제하는 것을 특징으로 하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서,
상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염은, CD206, TGF- β 1 및 IL-10의 발현을 증가시키는 것을 특징으로 하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서,
상기 화학식 1로 이루어진 화합물 또는 이의 약제학적 염은, Foxp3+Treg 및 Treg를 조절하는 것을 특징으로 하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 6] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 염을 유효성분으로 포함하는 심근경색 후 심부전의 예방 또는 개선용 건강기능식품
[화학식 1]

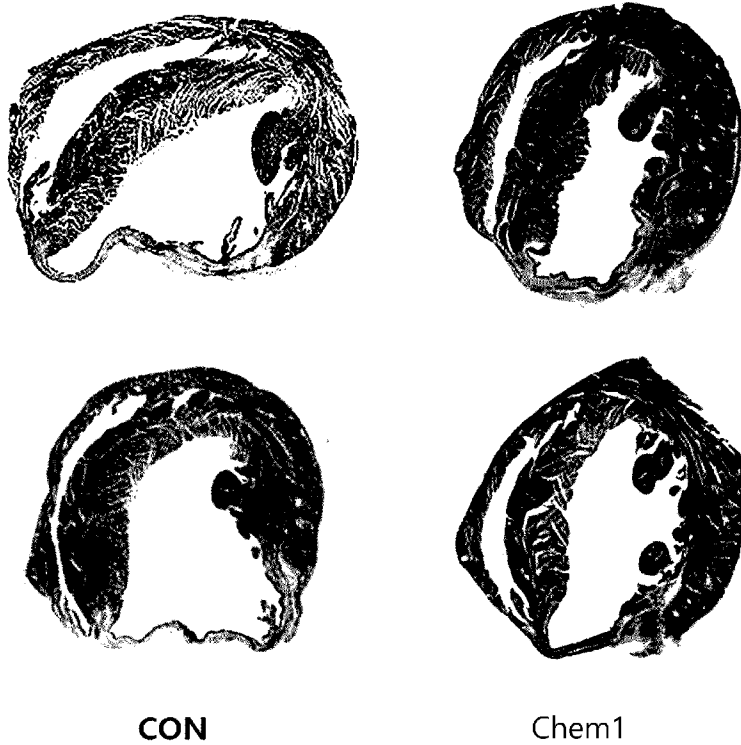


[청구항 7] 약학적으로 유효한 양의 제 1항의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 심근경색 후 심부전의 치료 방법.

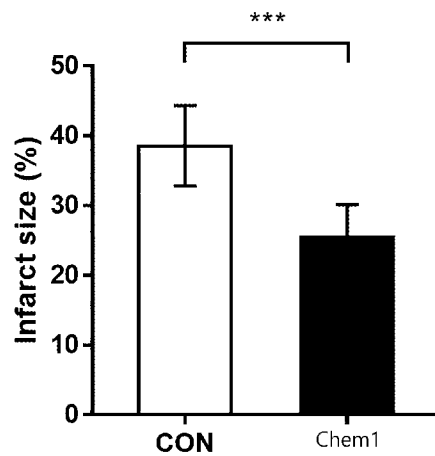
[도1]



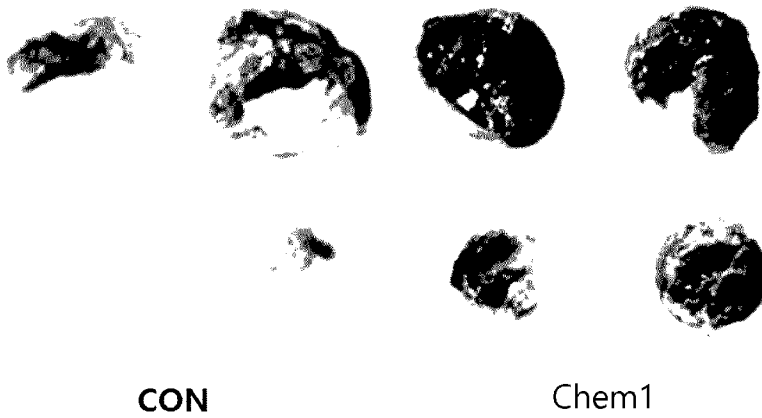
[도2a]



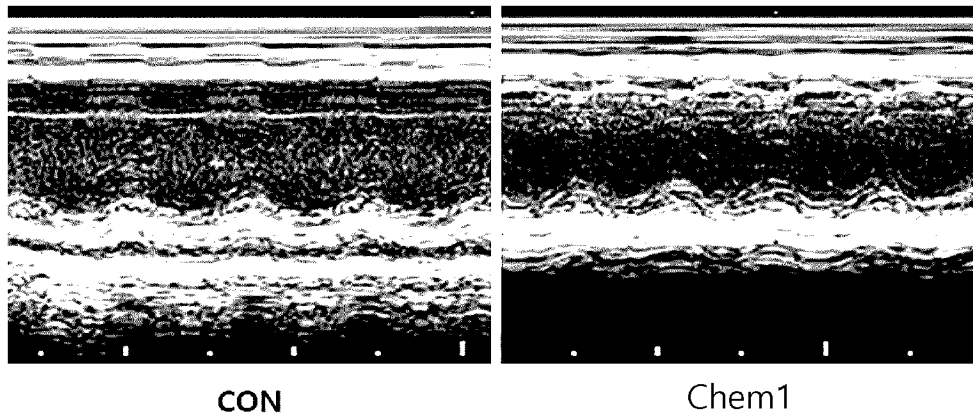
[도2b]



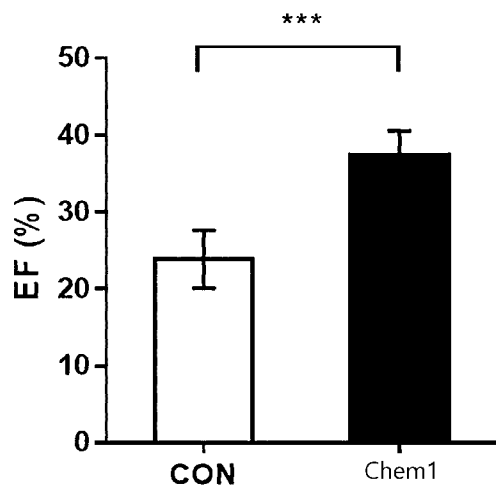
[도3]



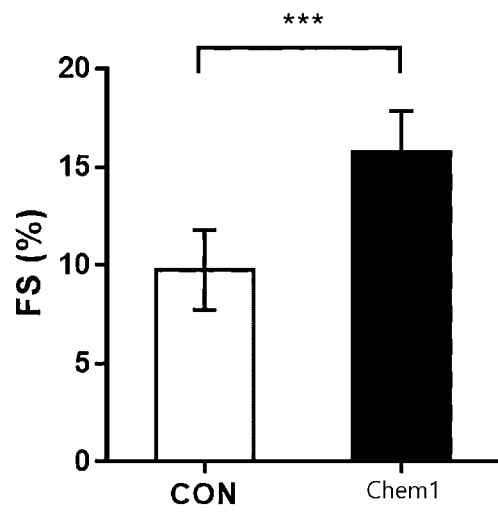
[도4]



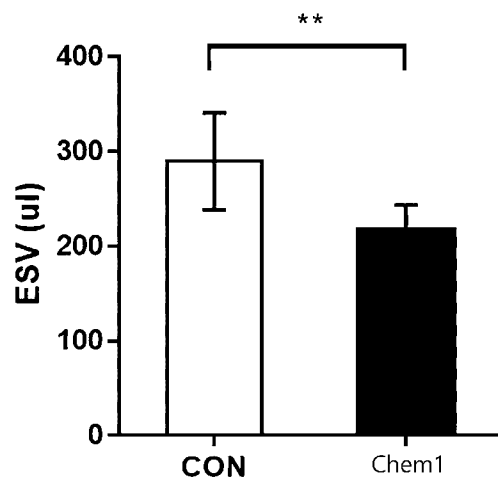
[도5a]



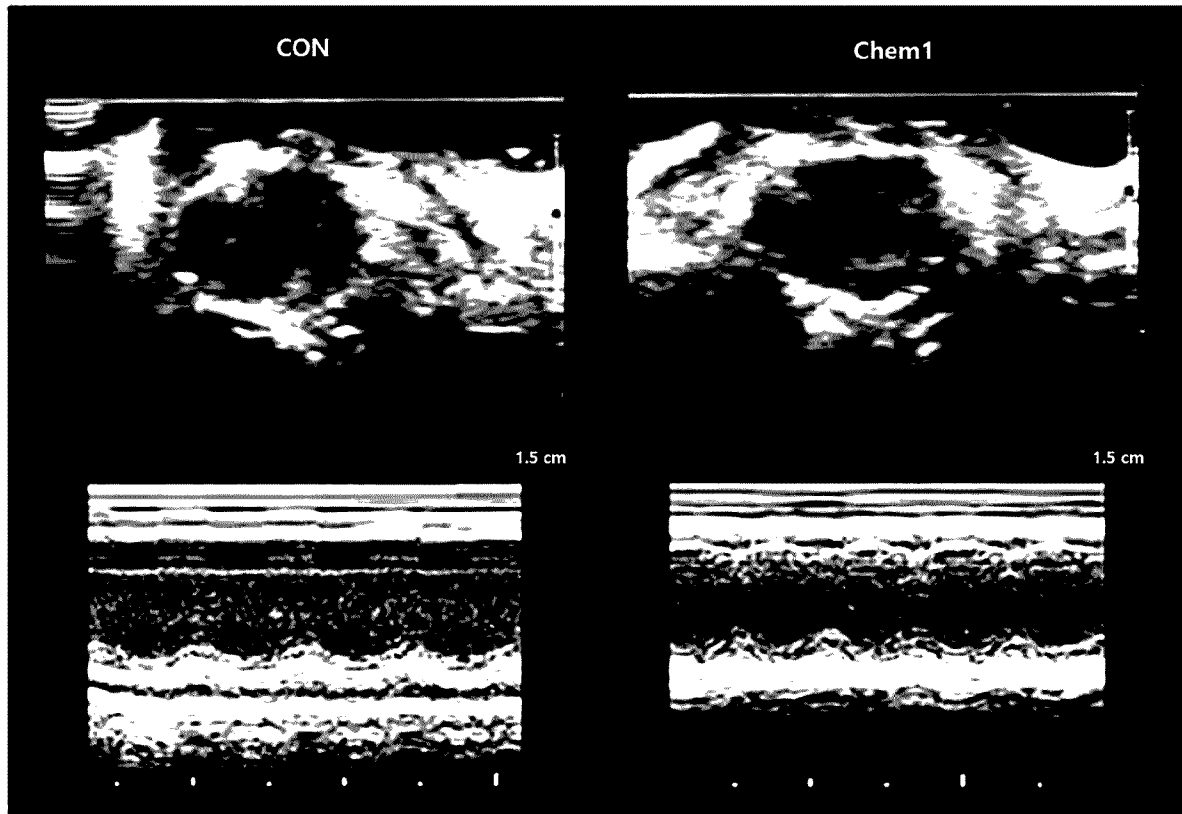
[도5b]



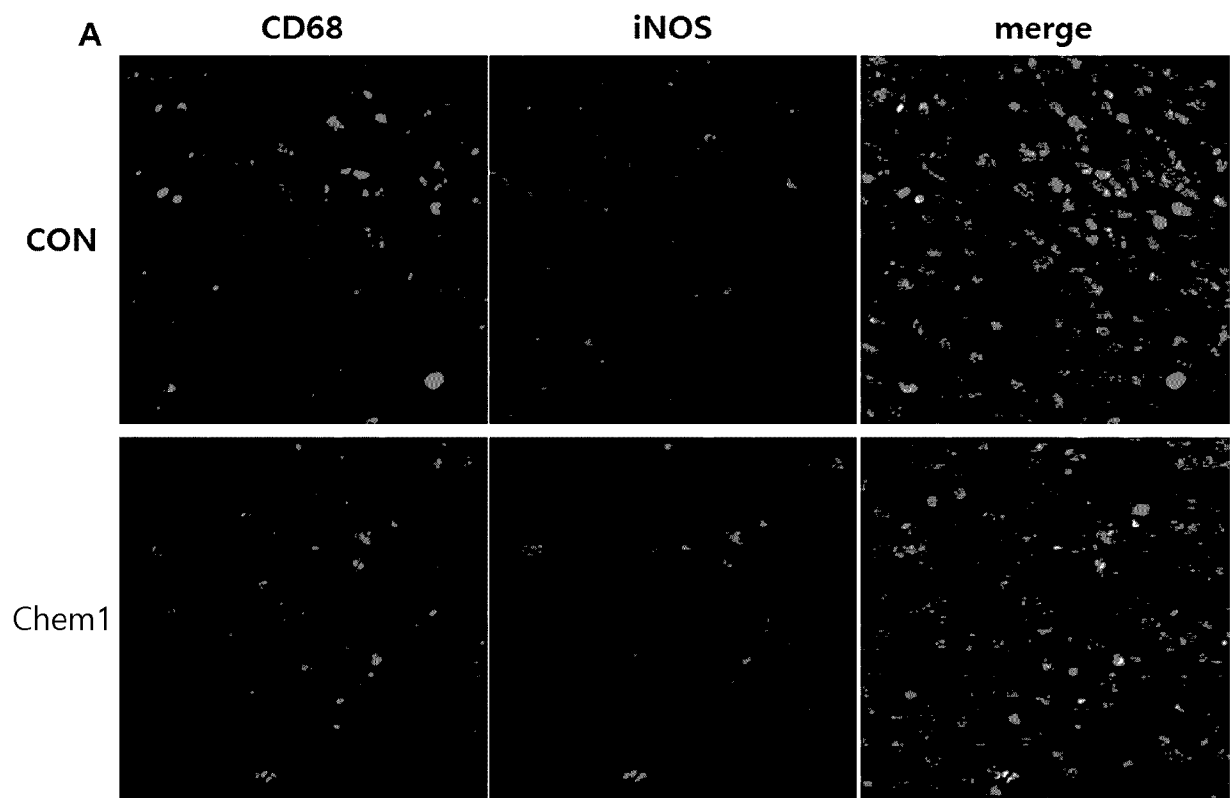
[도5c]



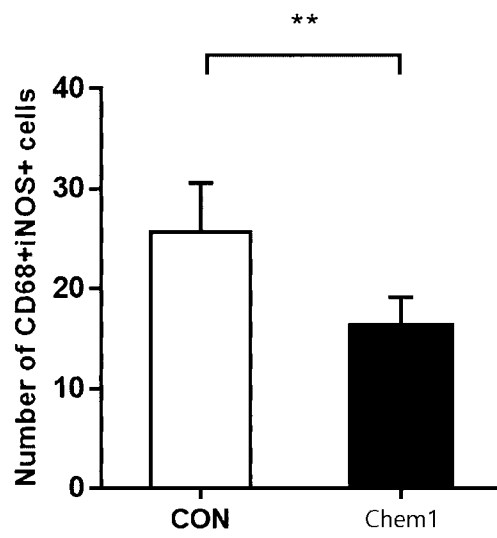
[도6]



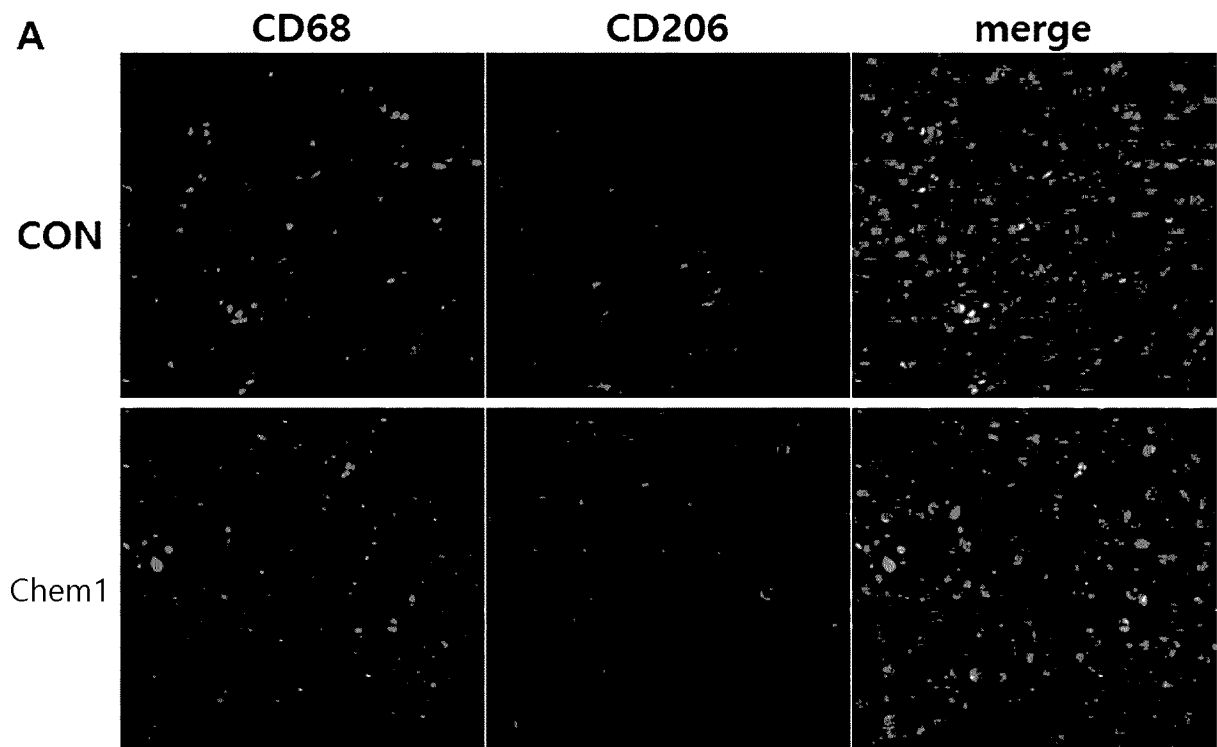
[도7a]



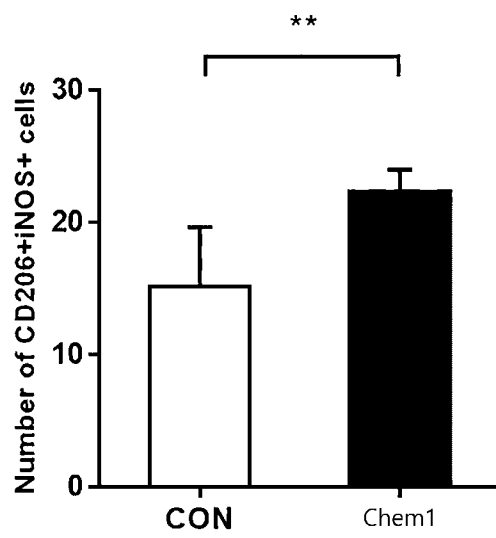
[도7b]



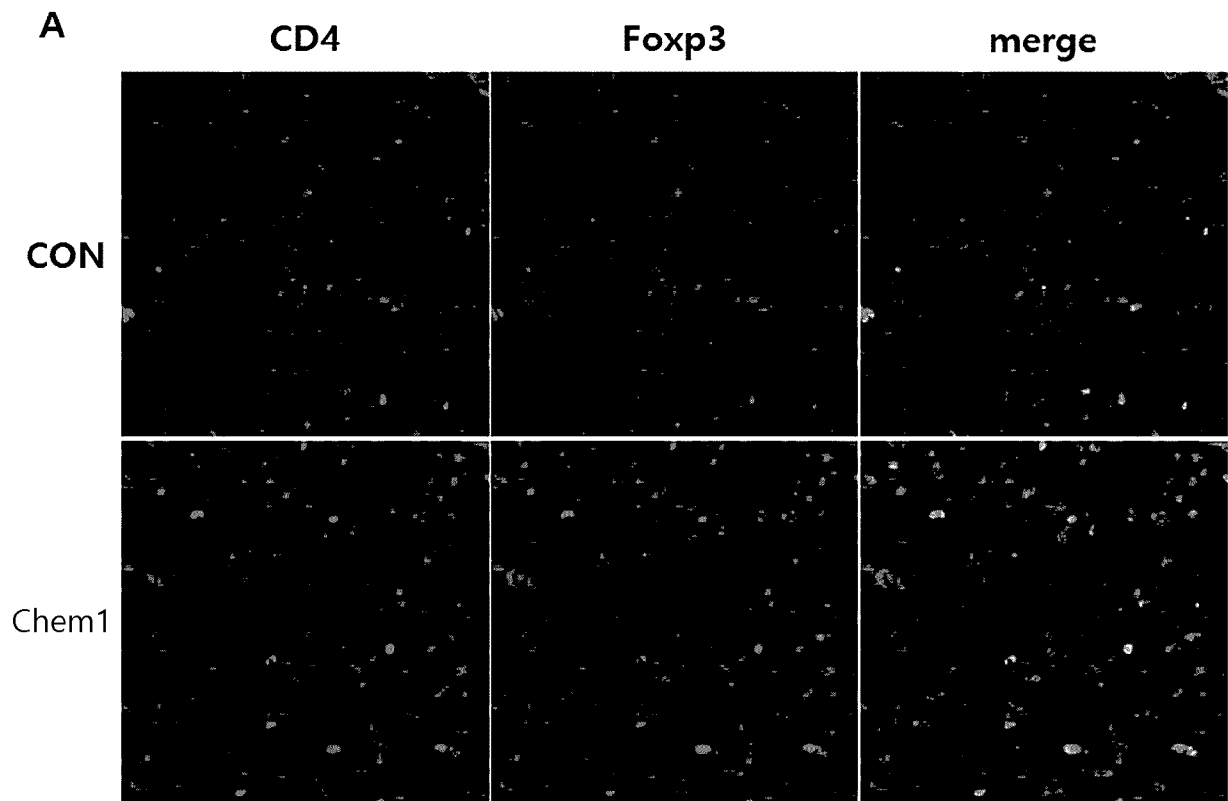
[도8a]



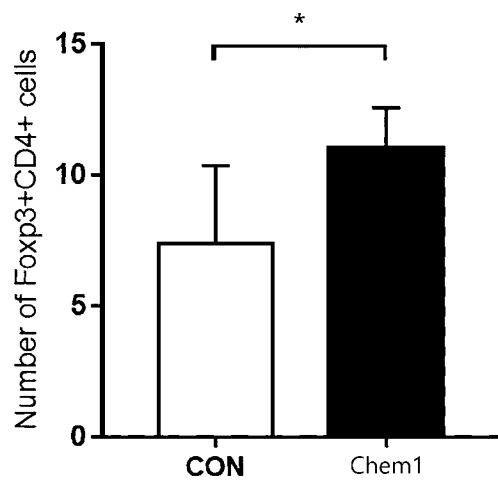
[도8b]



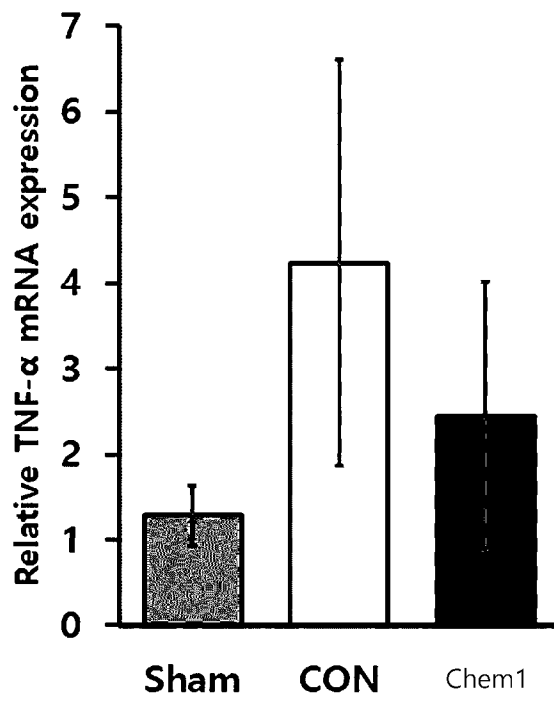
[도9a]



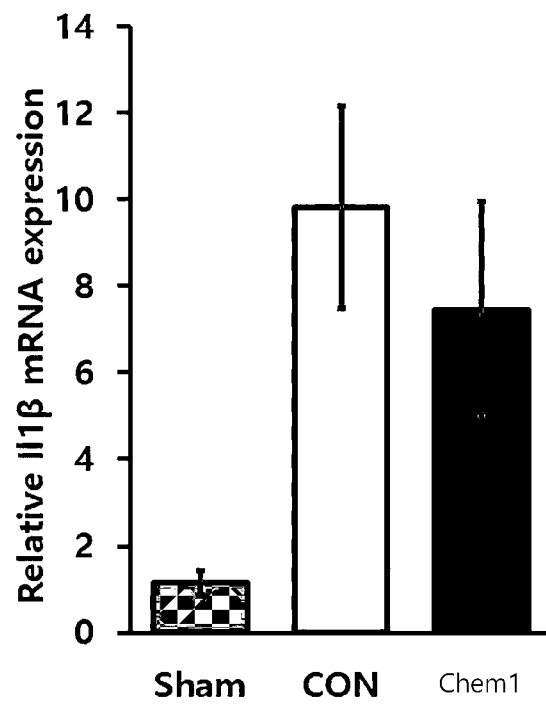
[도9b]



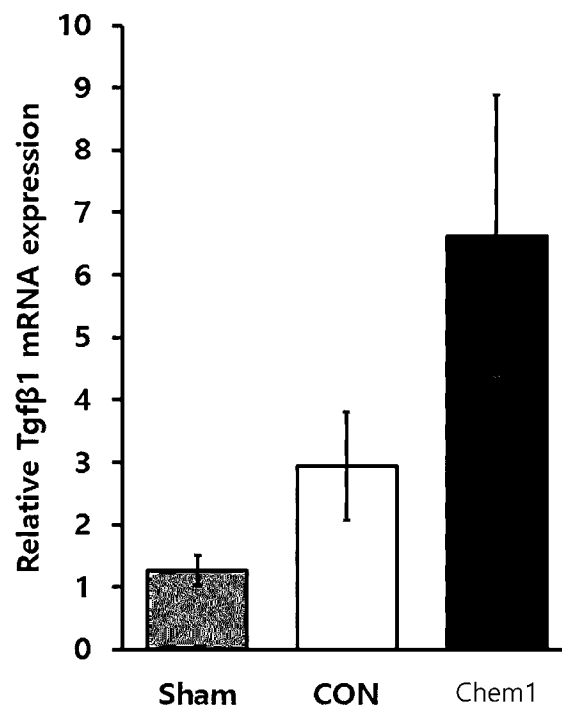
[도10a]



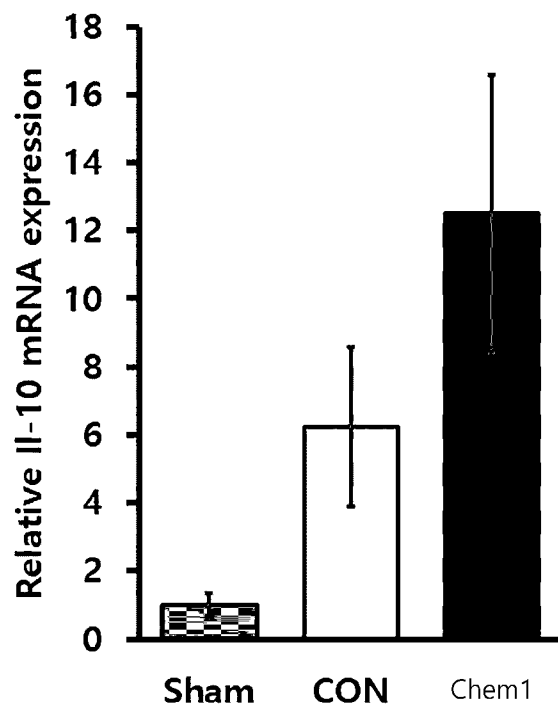
[도10b]



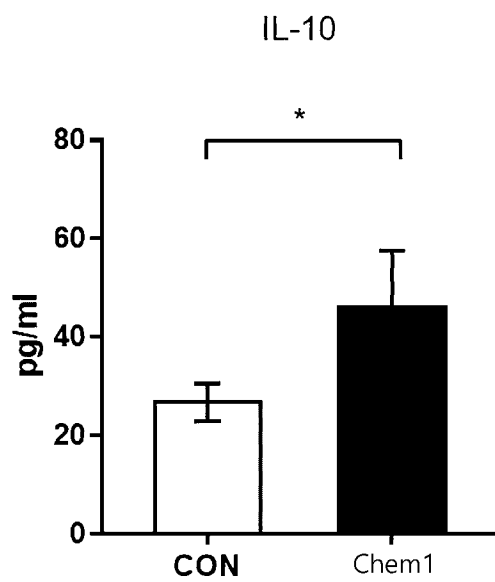
[도10c]



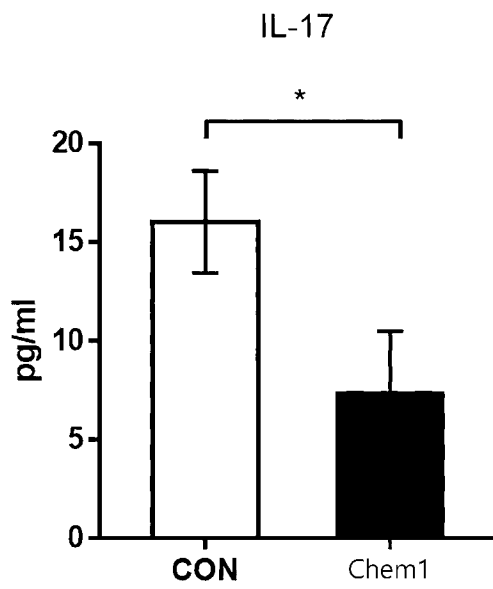
[도10d]



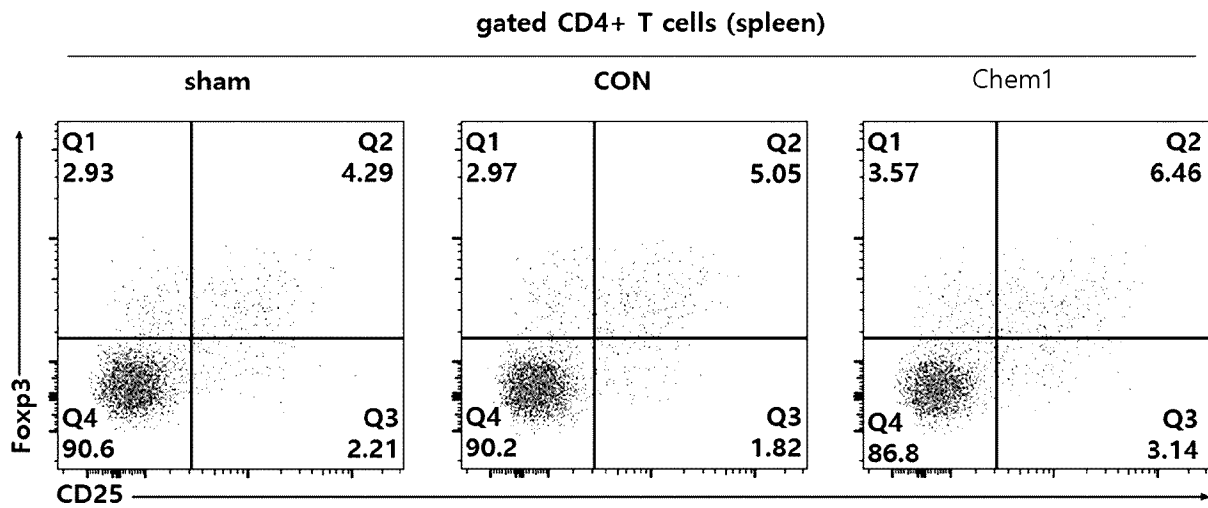
[도11a]



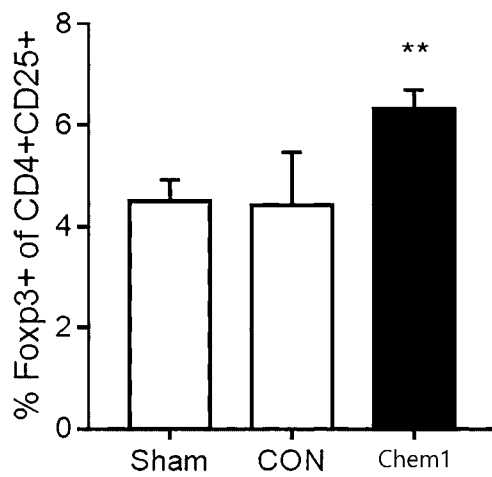
[도11b]



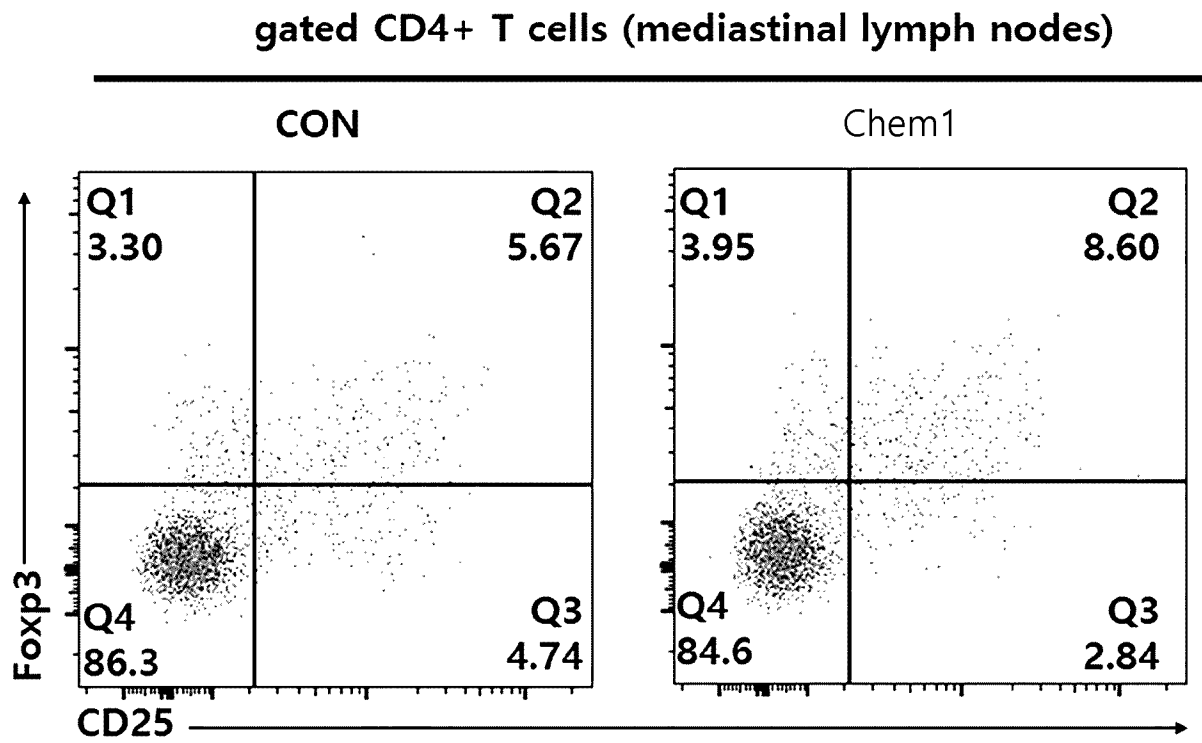
[도12a]



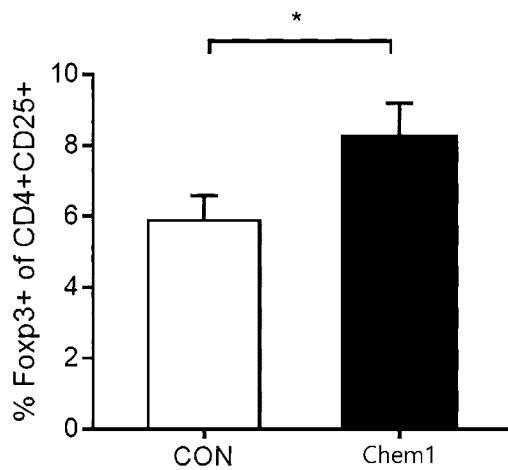
[도12b]



[도12c]



[도12d]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/011049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/427(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/427(2006.01); A23L 1/30(2006.01); A61K 31/404(2006.01); A61K 35/74(2006.01); A61P 9/00(2006.01); A61P 9/10(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: ITE (2-(1'h-indole-3'-carbonyl)-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester), 심부전 (heart infarction), 심근경색 (myocardial infarction), CD68, CD206		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019-115576 A1 (INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) et al.) 20 June 2019 (2019-06-20) See abstract; and claims 1, 3 and 11-14.	1,2,6
Y		3-5
Y	WEIRATHER, J. et al. Foxp3+ CD4+ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. Circulation research. 2014, vol. 115, pp. 55-67. See abstract; and pages 8-9.	3-5
A	VOLKOVA, M. et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by doxorubicin mediates cytoprotective effects in the heart. Cardiovascular research. 2011, vol. 90, pp. 305-314. See entire document.	1-6
A	CN 111067895 A (GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY) 28 April 2020 (2020-04-28) See entire document.	1-6
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 December 2021		Date of mailing of the international search report 13 December 2021
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/011049**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015-0250835 A1 (GENMONT BIOTECH INC.) 10 September 2015 (2015-09-10) See entire document.	1-6
PX	SEONG, E. et al. Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor by ITE Improves Cardiac Function in Mice After Myocardial Infarction. Journal of the American Heart Association. 2021[electronic publication 23 June 2021], vol. 10, no. 13, thesis no. e020502, pp. 1-16. See abstract; figures 4 and 5; and pages 11-12.	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/011049

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 7 pertains to a method for treatment of the human body, and thus pertains to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/011049

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019-115576	A1	20 June 2019	None			
CN	111067895	A	28 April 2020	None			
US	2015-0250835	A1	10 September 2015	US	9301983	B2	05 April 2016

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/427(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/427(2006.01); A23L 1/30(2006.01); A61K 31/404(2006.01); A61K 35/74(2006.01); A61P 9/00(2006.01); A61P 9/10(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: ITE (2-(1H-indole-3'-carbonyl)-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester), 심부전 (heart infarction), 심근경색 (myocardial infarction), CD68, CD206		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2019-115576 A1 (INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 등) 2019.06.20 요약; 청구항 1, 3, 11-14	1,2,6
Y		3-5
Y	WEIRATHER, J. 등, 'Foxp3+ CD4+ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation', Circulation research, 2014, 115권, 페이지 55-67 요약; 페이지 8-9	3-5
A	VOLKOVA, M. 등, 'Activation of the aryl hydrocarbon receptor by doxorubicin mediates cytoprotective effects in the heart', Cardiovascular research, 2011, 90권, 페이지 305-314 전체 문헌	1-6
A	CN 111067895 A (GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY) 2020.04.28 전체 문헌	1-6
A	US 2015-0250835 A1 (GENMONT BIOTECH INC.) 2015.09.10 전체 문헌	1-6
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년12월13일(13.12.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년12월13일(13.12.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	SEONG, E. 등, 'Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor by ITE Improves Cardiac Function in Mice After Myocardial Infarction', Journal of the American Heart Association, 2021[전자공개 2021.06.23], 10권, 13호, 논문번호 e020502, 페이지 1-16 초록; 도면 4, 5; 페이지 11-12	1-6

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 7
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 7은 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2019-115576 A1	2019/06/20	없음	
CN 111067895 A	2020/04/28	없음	
US 2015-0250835 A1	2015/09/10	US 9301983 B2	2016/04/05